



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0094816
(43) 공개일자 2023년06월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G16H 10/20 (2018.01) A61B 5/00 (2021.01)
G16B 5/00 (2019.01) G16H 20/10 (2018.01)
G16H 50/50 (2018.01) G16H 50/70 (2018.01)

(52) CPC특허분류

G16H 10/20 (2021.08)
A61B 5/4848 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0184253

(22) 출원일자 2021년12월21일

심사청구일자 2021년12월21일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

정우진

서울특별시 마포구 백범로 239, 103동 103호(신공덕동, 신공덕e편한세상)

윤휘열

대전광역시 유성구 죽동로 251(죽동, 푸르지오아파트)

구성우

대전광역시 유성구 온천북로33번길 22-4, 806호(봉명동, 신영미소랑)

(74) 대리인

특허법인 공간

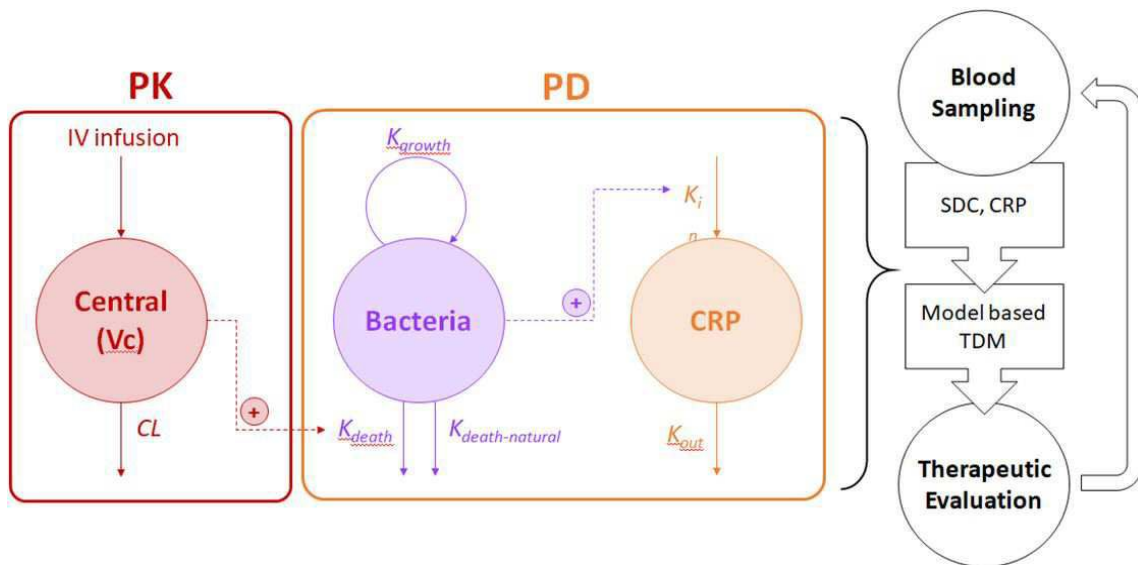
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 감염 환자에서 반코마이신 최적 용량을 결정하는 방법

(57) 요약

본 발명은 감염 환자에서 반코마이신 최적 용량을 결정하는 방법에 관한 것으로, 반코마이신의 치료 반응성을 평가할 수 있는 약력학적 요소를 모델에 도입함으로써, 임상 상황에서 치료적 약물 모니터링을 더 넓은 범위에서 수행하며, 연령에 따른 신장의 성숙도를 구현하여 약물의 투여부터 치료까지의 임상적 지표를 추정하여 치료과정에 통합적인 시각을 제공할 수 있다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

G16B 5/00 (2019.02)
G16H 20/10 (2021.08)
G16H 50/50 (2018.01)
G16H 50/70 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711090919
과제번호	2017R1A4A1015860
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원(R&D)
연구과제명	유방암 수용체/대사 이질성 연구실
기 여 율	70/100
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2017.06.01 ~ 2020.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711128133
과제번호	2021R1A2C2014145
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	Ferroptosis 유도 약물타겟 개발
기 여 율	20/100
과제수행기관명	충남대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711116909
과제번호	2020-0-01441-001
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	정보통신기획평가원
연구사업명	인공지능융합선도프로젝트(R&D)
연구과제명	인공지능융합연구센터지원(충남대학교)
기 여 율	10/100
과제수행기관명	충남대학교 산학협력단
연구기간	2020.04.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

감염 환자의 연령(PCA, postconceptual age), 체중(weight), 혈중 반코마이신의 농도, 혈중 박테리아의 농도 및 혈중 C반응성 단백질의 농도(CRP) 정보를 이용하여 감염 환자의 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법.

청구항 2

[단계 1] : 감염 환자의 연령(PCA, postconceptual age), 체중(weight) 및 모집단 반코마이신 청소율 대푯값(CL_{pop}) 정보를 제공하고 하기 [식 1]로부터 개인의 반코마이신 청소율(CL_i)을 산출하는 단계(1);

[식 1]

$$CL_i = CL_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)^{0.75} \times \left(\frac{PCA^{Hill}}{PCA^{Hill} + TM50^{Hill}} \right)$$

(단, CL_i : 개인의 반코마이신 청소율, CL_{pop} : 모집단 반코마이신 청소율 대푯값, Weight: 체중, PCA: postconceptual age, TM50: 최대 성숙의 절반시간, Hill: 힐 상수)

[단계 2] : 감염환자의 체중(weight) 및 모집단 반코마이신의 분포용적 대푯값(V_{pop}) 정보를 제공하고 하기 [식 2]로부터 개인의 반코마이신 분포용적(V_i)을 산출하는 단계;

[식 2]

$$V_i = V_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)$$

(단, V_i : 개인의 반코마이신 분포용적, V_{pop} : 모집단 반코마이신의 분포용적 대푯값)

[단계 3] : 상기 단계 1에서 산출한 개인의 반코마이신 청소율(CL_i), 상기 단계 2에서 산출한 개인의 반코마이신 분포용적(V_i) 및 감염 환자로부터 채취한 혈액 내에서 측정된 감염 환자의 체내 반코마이신의 양(A_i) 정보를

제공하고, 하기 하기 [식 3]으로부터 감염 환자의 체내 반코마이신의 양(A_i)의 단위시간당 변화량($\frac{dA_i}{dt}$) 및 파생되는 농도변화량(A_i/V_i)을 산출하는 단계;

[식 3]

$$\frac{dA_i}{dt} = -CL_i/V_i \cdot A_i$$

(단, A_i : 개인의 체내 반코마이신의 양)

[단계 4] : 감염 환자로부터 채취한 혈액의 혈중 박테리아의 농도로부터 환산한 총 박테리아의 양(BACT), 감염 환자로부터 채취한 혈액의 혈중 박테리아의 종류에 대응되는 박테리아 성장률 (K_{growth}), 박테리아 사멸률($K_{death-natural}$) 정보를 제공하고 하기 [식 4]로부터 감염 환자의 체내 박테리아 총량의 단위시간당 변화량($\frac{dBACT}{dt}$)을

산출하는 단계;

[식 4]

$$\frac{dBACT}{dt} = K_{growth} \cdot BACT - K_{death-natural} \cdot BACT - \frac{E_{max-vanco} \cdot C^{\gamma-vanco}}{EC_{50}^{\gamma-vanco} + C^{\gamma-vanco}} \cdot BACT$$

(단, BACT: 총 박테리아의 양, K_{growth} : 박테리아 성장률, $K_{death-natural}$: 박테리아 사멸률, C: 반코마이신의 농도, $EC_{50-vanco}$: 반코마이신 최대 효능의 절반농도, $E_{max-vanco}$: 반코마이신의 최대 효능, $\gamma-vanco$: 반코마이신 농도당 효능 상승 속도결정 상수)

(단계 5): 감염 환자로부터 채취한 혈액의 혈중 C반응성 단백질의 농도(CRP) 정보를 제공하고 하기 [식 5]으로부터 감염 환자의 체내 C반응성 단백질의 단위시간당 변화량($\frac{dCRP}{dt}$)을 산출하는 단계;

[식 5]

$$\frac{dCRP}{dt} = K_{in} \cdot (1 + \frac{E_{max} \cdot BACT}{EC_{50} + BACT}) - K_{out} \cdot CRP$$

(단, CRP: C-reactive protein 농도, K_{in} : 체내 CRP 생성량, EC_{50} : 박테리아 최대효과 절반의 양, E_{max} : 박테리아 최대효과, K_{out} : 체내 CRP 제거량)

(단계 6): 상기 단계 3, 5에서 산출한 감염 환자의 혈중약물농도 변화량 및 체내 C반응성 단백질의 단위시간당 변화량($\frac{dCRP}{dt}$)값을 수집한 환자의 검체 정보를 활용하여 보정된 모델 예측값을 산출하는 단계;

(단계 7): 상기 단계 6에서 산출된 모델 예측값을 바탕으로 하는 목적 치료기간 내 하기 식 6~7을 동시에 만족하는 투여량(Dosing amount) 및 투여간격(Dosing interval)을 만족하는 조합을 선택하는 단계;

[식 6]

$$Serum\ drug\ concentration = Y_{SDC}(Dosing\ amount, Dosing\ interval) \subset Therapeutic\ index$$

(단, Y_{SDC} 는 상기 식 1~5로 구성된 함수 중 식 3의 하위 출력값)

[식 7]

$$C-reactive\ protein = Y_{CRP}(Serum\ Drug\ Concentration) \subset Normal\ Range$$

(단, Y_{CRP} 는 상기 식 1~5로 구성된 함수 중 식 5의 하위 출력값)

를 포함하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 단계 6의 모델 예측값을 산출하는 단계는,

모델이 예측한 단위시간당 혈중 약물 농도 및 실측 C-반응성 단백질 농도를 최대우도추정법(Maximum Likelihood Estimation)을 활용하여 환자에 대한 모델 예측값을 보정하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 단계 7의 추후 약물 투여량 및 투여주기 계획 수립 단계는 상기 단계 6에서 산출된 모델 예측값으로부터 환자의 혈중 약물 농도 및 C-반응성 단백질 값을 달성하기 위해 다양한 투여량 및 투여주기를 달리하여 상기 단

계 1~7을 반복함으로써 최적의 치료효과를 낼 수 있는 반코마이신 농도의 약물 투여량 및 투여주기 계획인 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법.

청구항 5

제2항에 있어서,

상기 BACT의 Kgrowth(doubling time)는 하기 [식 8]에 의하여 정의되는 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법.

[식 8]

$$doubling\ time\ (hour) = \frac{\ln 2}{\mu_{max}}$$

(단, μ_{max} 는 박테리아 특이 최대 성장속도상수 (1/time))

청구항 6

제2항에 있어서,

상기 박테리아는 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 장내구균(*Enterococcus*) 및 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상인 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법.

청구항 7

제2항에 있어서,

상기 연령(PCA)는 40-136주를 포함하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법.

청구항 8

감염 환자의 연령, 체중, 혈중 반코마이신 양, 혈중 박테리아 양, 혈중 CRP 양을 포함하는 감염 환자의 데이터를 입력받는 입력부;

상기 입력부로부터 입력된 상기 데이터를 이용하여 상기 감염 환자의 CRP 예측 모델값을 연산하는 제1 연산부;

상기 제1 연산부에서 연산된 예측모델 값을 바탕으로 하는 추후 약물 투여량 및 투여주기를 연산하는 제2 연산부;

상기 제1 및 제2 연산값을 출력하는 출력부;를 포함하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량 결정 장치.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 감염 환자에서 반코마이신 최적 용량을 결정하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 반코마이신(Vancomycin)은 글라이코펩타이드계의 항생제로서 그람양성세균의 세포벽 합성을 저해함으로써 항균 효과를 나타내어 모든 그람양성세균성 질환의 치료에 사용되며 특히 페니실린이나 세파로스포린계의 항생제에 저항성이 있는 세균성 질환에 광범위하게 사용된다. 특히 수술 환자 및 고령 환자, 면역력이 약한 환자에게 치명적인 메치실린 내성 황색 포도상 구균(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)을 치료하는 유일한 항생제로 사용되고 있다.

[0003] 반코마이신의 현재 가이드 라인은 일반적으로 목표최저값(Target trough)이 10-20 mg/L 이지만, 수막염, 심내막염, 골수염, 병원성 폐렴 및 괴사성 근막염을 포함한 심각한 감염의 경우, 최저 15-20 mg/L 를 권장하고 있으며 (Matsumoto K 등, 2013; Rybak M 등, 2009; Ye Z-K 등, 2016), 반코마이신 내성 균주의 출현을 억제하기 위해

24 시간 내에 >10 mg/L를 달성할 것을 권장한다(Rybak M 등, 2009; Lodise TP 등, 2003; Frymoyer A 등, 2009). 그러나, 적정농도 이하의 투여는 치료실패 또는 내성을 초래할 수 있다. 특히 소아 환자의 경우, 약동학적 변화가 크고 가변성이 매우 광범위하기 때문에 반코마이신의 최적 용량 결정은 더욱 복잡하고 어렵다. 따라서 이러한 취약 환자군에서 반코마이신 요법을 실시하는 경우, 치료약물 모니터링(therapeutic drug monitoring, TDM)은 매우 중요하다. 현재 가이드 라인에 따르면 AUC_{24}/MIC 값이 400 이상이면 적절한 반코마이신 효능을 기대할 수 있지만 AUC_{24} -기반 모니터링은 환자 당 복수의 혈액샘플을 필요로 하는 점에서, 임상 환경, 특히 소아과의 경우 대부분 최저 수준을 기준으로 수행되고 있다(Heil EL 등, 2018).

[0004] 그러나 한편으로 소아 환자에 최적농도 외 범위의 용량을 투여하는 경우, 치료 실패 위험 또는 반코마이신 유발 독성 위험이 크게 증가한다. 실제로 여러 연구에서 적정농도 이하의 항생제 수준은 치료 결과가 좋지 않았다(Durham SH 등, 2015; Rybak MJ., 2016). 따라서 소아 환자에서 반코마이신 용량을 결정하는 보다 실용적인 방법이 확립되어야 한다.

[0005] 또한 반코마이신은 주로 신장을 통해 제거되므로 환자의 신장 기능을 주의깊게 모니터링해야 하는데, 사구체 여과율 감소가 나타나는 조산 환자의 경우, 반코마이신 자체가 신장 기능을 저하시킬 수도 있다. 이에 따라 이전의 소아 반코마이신 모델은 일반적으로 총 V 및 CL 범위는 각각 0.2-1.75 L 및 0.06-0.27 L/h 이내인 1 개 또는 2 개 구획 모델을 사용하였는데, 이때 실제 체중, 무지방 체중, 크레아티닌 제거율 및 월경후 연령{마지막 월경 첫날과 출생(임신 연령) 사이에 경과한 시간과 출생 후 경과한 시간(연대기 연령)을 더한 시간}이 신장 기능에 영향을 미치는 공변량으로 선택되었다(Monteiro JF, 등, 2018). 그러나 아직 소아 감염 환자를 위한 적절한 반코마이신 용량을 결정하는 효과적인 지침은 없다. 또한 반코마이신에 대한 몇가지 집단 약동학모델(Pharmacokinetic model)이 있으나, 반코마이신의 치료 반응을 반영하는 약력학(PD) 마커를 통합하고, 환자 집단 내 개인간 변동성을 설명하는 소아 모델은 부족한 실정이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제1020190029775호, 텍스메테토미딘을 사용한 소아 환자 치료 방법, 2019년03월 20일 공개.

비특허문헌

[0007] (비특허문헌 0001) Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. J Infect Chemother. 2013;19:365e380. <https://doi.org/10.1007/s10156-013-0599-4>.

(비특허문헌 0002) Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, and the society of infectious diseases pharmacists. Am J Heal Pharm. 2009;66: 82e98. <https://doi.org/10.2146/ajhp080434>.

(비특허문헌 0003) Ye Z-K, Chen Y-L, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society. J Antimicrob Chemother. 2016;71:3020e3025. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw254>.

(비특허문헌 0004) Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections. Arch Intern Med. 2006;166: 2138. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.19.2138>.

(비특허문헌 0005) Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia. Clin Infect Dis. 2003;36:1418e1423. <https://doi.org/10.1086/375057>.

(비특허문헌 0006) Frymoyer A, Hersh AL, Benet LZ, Guglielmo BJ. Current recommended dosing of

vancomycin for children with invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:398e402. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181906e40>.

(비특허문헌 0007) Heil EL, Claeys KC, Mynatt RP, et al. Making the change to area under the curvebased vancomycin dosing. *Am J Heal Pharm.* 2018;75:1986e1995. <https://doi.org/10.2146/ajhp180034>.

(비특허문헌 0008) Durham SH, Simmons ML, Mulherin DW, Foland JA. An evaluation of vancomycin dosing for complicated infections in pediatric patients. *Hosp Pediatr.* 2015;5:276e281. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0081>.

(비특허문헌 0009) Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S35eS39. <https://doi.org/10.1086/491712>.

㉔(비특허문헌 0010) Monteiro JF, Hahn SR, Goncalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drugmonitoring andpopulation pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect.* 2018;6, e00420. <https://doi.org/10.1002/prp2.420>.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 소아 감염 환자에서 반코마이신 최적 용량을 결정하는 방법을 제공하는 데 있다.

과제의 해결 수단

[0009] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 감염 환자에서 반코마이신 최적 용량을 결정하는 방법을 제공한다.

[0010] 본 발명은 또한 상기 감염 환자에서 반코마이신 최적 용량을 결정하는 방법은 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 본 발명은 감염 환자의 연령(PCA, postconceptual age), 체중(weight), 혈중 반코마이신의 농도, 혈중 박테리아의 농도 및 혈중 C반응성 단백질의 농도(CRP) 정보를 이용하여 감염 환자의 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명은 (단계 1) : 감염 환자의 연령(PCA, postconceptual age), 체중(weight) 및 모집단 반코마이신 청소율 대푯값(CL_{pop}) 정보를 제공하고 하기 [식 1]로부터 개인의 반코마이신 청소율(CL_i)을 산출하는 단계(1);

[0013] [식 1]

$$CL_i = CL_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)^{0.75} \times \left(\frac{PCA^{Hill}}{PCA^{Hill} + TM50^{Hill}} \right)$$

[0014]

[0015] (단, CL_i : 개인의 반코마이신 청소율, CL_{pop} : 모집단 반코마이신 청소율 대푯값, Weight: 체중, PCA: postconceptual age, TM50:최대 성숙의 절반시간, Hill : 힐 상수)

[0016] (단계 2) : 감염환자의 체중(weight) 및 모집단 반코마이신의 분포용적 대푯값(V_{pop}) 정보를 제공하고 하기 [식 2]로부터 개인의 반코마이신 분포용적(V_i)을 산출하는 단계;

[0017] [식 2]

$$V_i = V_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)$$

[0018]

[0019] (단, V_i : 개인의 반코마이신 분포용적, V_{pop} : 모집단 반코마이신의 분포용적 대푯값)

[0020] (단계 3) : 상기 단계 1에서 산출한 개인의 반코마이신 청소율(CL_i), 상기 단계 2에서 산출한 개인의 반코마이

신 분포용적(V_i) 및 감염 환자로부터 채취한 혈액 내에서 측정된 감염 환자의 체내 반코마이신의 양(A_i) 정보를

제공하고, 하기 [식 3]으로부터 감염 환자의 체내 반코마이신의 양(A_i)의 단위시간당 변화량($\frac{dA_i}{dt}$) 및 과생되는 농도변화량(A_i/V_i)을 산출하는 단계;

[식 3]

$$\frac{dA_i}{dt} = -CL_i/V_i \cdot A_i$$

(단, A_i : 개인의 체내 반코마이신의 양)

(단계 4): 감염 환자로부터 채취한 혈액의 혈중 박테리아의 농도로부터 환산한 총 박테리아의 양(BACT), 감염 환자로부터 채취한 혈액의 혈중 박테리아의 종류에 대응되는 박테리아 성장률 (K_{growth}), 박테리아 사멸률($K_{death-natural}$) 정보를 제공하고 하기 [식 4]로부터 감염 환자의 체내 박테리아 총량의 단위시간당 변화량($\frac{dBACT}{dt}$)을 산출하는 단계;

[식 4]

$$\frac{dBACT}{dt} = K_{growth} \cdot BACT - K_{death-natural} \cdot BACT - \frac{E_{max-vanco} \cdot C^{\gamma-vanco}}{EC_{50-vanco} + C^{\gamma-vanco}} \cdot BACT$$

(단, BACT: 총 박테리아의 양, K_{growth} : 박테리아 성장률, $K_{death-natural}$: 박테리아 사멸률, C: 반코마이신의 농도, $EC_{50-vanco}$: 반코마이신 최대 효능의 절반농도, $E_{max-vanco}$: 반코마이신의 최대 효능, $\gamma-vanco$: 반코마이신 농도당 효능 상승 속도결정 상수)

(단계 5): 감염 환자로부터 채취한 혈액의 혈중 C반응성 단백질의 농도(CRP) 정보를 제공하고 하기 [식 5]으로부터 감염 환자의 체내 C반응성 단백질의 단위시간당 변화량($\frac{dCRP}{dt}$)을 산출하는 단계;

[식 5]

$$\frac{dCRP}{dt} = K_{in} \cdot (1 + \frac{E_{max} \cdot BACT}{EC_{50} + BACT}) - K_{out} \cdot CRP$$

(단, CRP: C-reactive protein 농도, K_{in} : 체내 CRP 생성량, EC_{50} : 박테리아 최대효과 절반의 양, E_{max} : 박테리아 최대효과, K_{out} : 체내 CRP 제거량)

(단계 6): 상기 단계 3, 5에서 산출한 감염 환자의 혈중약물농도 변화량 및 체내 C반응성 단백질의 단위시간당 변화량($\frac{dCRP}{dt}$)값을 수집한 환자의 검체 정보를 활용하여 보정된 모델 예측값을 산출하는 단계;

(단계 7): 상기 단계 6에서 산출된 모델 예측값을 바탕으로 하는 목적 치료기간 내 하기 식 6~7을 동시에 만족하는 투여량(Dosing amount) 및 투여간격(Dosing interval)을 만족하는 조합을 선택하는 단계;

[식 6]

$$Serum\ drug\ concentration = Y_{SDC}(Dosing\ amount, Dosing\ interval) \subset Therapeutic\ index$$

(단, Y_{SDC} 는 상기 식 1~5로 구성된 함수 중 식 3의 하위 출력값)

[0037] [식 7]

[0038] $C\text{-reactive protein} = Y_{CRP}(\text{Serum Drug Concentration}) \subset \text{Normal Range}$

[0039] (단, Y_{CRP} 는 상기 식 1~5로 구성된 함수 중 식 5의 하위 출력값)

[0040] 를 포함하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량을 결정하는 데 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

[0041] 상기 단계 6의 모델 예측값을 산출하는 단계는, 모델이 예측한 단위시간당 혈중 약물 농도 및 실측 C-반응성 단백질 농도를 최대우도추정법(Maximum Likelihood Estimation)을 활용하여 환자에 대한 모델 예측값을 보정하는 것일 수 있다.

[0042] 상기 단계 7의 추후 약물 투여량 및 투여주기 계획 수립 단계는 상기 단계 6에서 산출된 모델 예측값으로부터 환자의 혈중 약물 농도 및 C-반응성 단백질 값을 달성하기 위해 다양한 투여량 및 투여주기를 달리하여 상기 단계 1~7을 반복함으로 최적의 치료효과를 낼 수 있는 반코마이신 농도의 약물 투여량 및 투여주기 계획인 것을 특징으로 한다.

[0043] 상기 BACT의 K_{growth} (doubling time)는 하기 [식 8]에 의하여 정의될 수 있다.

[0044] [식 8]

$$\text{doubling time (hour)} = \frac{\ln 2}{\mu_{\max}}$$

[0045] (단, $\mu_{\max}$ 는 박테리아 특이 최대 성장속도상수 (1/time))

[0047] 상기 박테리아는 황색포도상구균(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 장내구균(*Enterococcus*) 및 아시네토박터 바우마니(*Acinetobacter baumannii*)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0048] 상기 연령(PCA)는 40~136주를 포함할 수 있다.

[0049] 본 발명은 감염 환자의 연령, 체중, 혈중 반코마이신 양, 혈중 박테리아 양, 혈중 CRP 양을 포함하는 감염 환자의 데이터를 입력받는 입력부; 상기 입력부로부터 입력된 상기 데이터를 이용하여 상기 감염 환자의 CRP 예측 모델값을 연산하는 제1 연산부; 상기 제1 연산부에서 연산된 예측모델 값을 바탕으로 하는 추후 약물 투여량 및 투여주기를 연산하는 제2 연산부; 상기 제1 및 제2 연산값을 출력하는 출력부;를 포함하는 것을 특징으로 하는 반코마이신 최적 용량 결정 장치를 제공한다.

[0050] 상기 반코마이신 최적 용량 결정 장치는 본 발명에 따른 반코마이신 최적 농도 결정 방법은 먼저 연령, 체중 및 혈액 내 측정 정보(혈중 반코마이신 양, 박테리아 양, CRP 양을 포함)를 입력받는 단계(S10), 상기 입력된 각 데이터를 소정의 보정값으로 보정한 후 상기 모델에 따라 개인의 반코마이신 청소율(CL_i), 개인의 반코마이신 분

포용적(V_i), 감염 환자의 체내 반코마이신의 양(A_i)의 단위시간당 변화량($\frac{dA_i}{dt}$), 감염 환자의 체내 박테리아 총량의 단위시간당 변화량($\frac{dBACT}{dt}$), 감염 환자의 체내 C반응성 단백질의 단위시간당 변화량($\frac{dCRP}{dt}$) 등을 계산하고, 이에 따라 모델 예측값을 산출하는 단계(S20), 상기 연산된 값은 환자의 검체 정보를 활용하여 모델 예측값을 보정단계(bayesian forecasting 이론을 이용한 재추정을 거쳐 추후 약물 투여량 및 투여주기를 계산하여 최적화된 제2연산값을 산출하는 단계(S30) 및 상기 산출된 제2 연산값은 최적의 치료효과를 낼 수 있는 반코마이신 농도의 약물 투여량 및 투여주기 계획의 형태로 산출되어 출력장치를 통해 출력되는 단계(S40)를 통하여 작동할 수 있다.

발명의 효과

[0051] 본 발명은 감염 환자에서 반코마이신 최적 용량을 결정하는 방법에 관한 것으로, 반코마이신의 치료 반응성을 평가할 수 있는 약력학적 요소를 모델에 도입함으로써, 임상 상황에서 치료적 약물 모니터링을 더 넓은 범위에

서 수행하며, 연령에 따른 신장의 성숙도를 구현하여 약물의 투여부터 치료까지의 임상적 지표를 추정하여 치료 과정에 통합적인 시각을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0052]

도 1은 본 발명에서 사용된 모델 개발 중 네트워크 분석을 위한 R code이다.

도 2는 본 발명에서 사용된 모델 개발 중 n-gram 분석을 위한 R code이다.

도 3은 본 발명에서 사용된 모델 개발 중 PD 마커 결정을 위한 네트워크 분석과정을 보여주는 모식도이다.

도 4는 본 발명에 따른 반코마이신 용량 최적화를 위한 모델의 모식도이다.

도 5는 본 발명에서 반코마이신 모델이 수행한 예측에 대한 관측값의 적합도 플롯이다. (A) 관찰 값 대 모집단 예측 값, (B) 관찰 값 대 개별 예측 값, (C) 가중 잔차 대 개별 예측 값 및 (D) 조건부 가중 잔차 대 시간. 검은 점: 관찰/잔차. 주황색 선: 일반화된 가법 모델 회귀선 회색 영역: 회귀선의 95% 신뢰 구간.

도 6은 본 발명에 따른 반코마이신 용량 최적화 모델에 대한 시각적 예측력 검사(VPC) 플롯을 나타낸 것이다. (A) 반코마이신의 혈장 농도에 대한 VPC 플롯, (B) 반코마이신의 CRP 수준에 대한 VPC. 빨간선: 중앙값 관찰. 파란색 선: 95번째 백분위수(상단), 5번째 백분위수(하단) 관찰. 빨간색 상자: 예측 중앙값의 95% 신뢰 구간. 파란색 상자: 95번째 및 5번째 백분위수 예측의 95% 신뢰 구간.

도 7은 각 매개변수에 대한 부트스트랩 결과를 보여주는 그래프이다.

도 8은 PCA 30(A) 및 PCA 40(B) 환자의 혈청 내 반코마이신 농도 및 CRP 수준의 시뮬레이션 결과를 나타내는 그래프이다.

도 9는 반코마이신의 EC₅₀을 기반으로 한 박테리아 수(A) 및 C 반응성 단백질(CRP) 수준(B)에 대한 시뮬레이션 그래프이다. (EC₅₀: 반코마이신의 전체 효능의 절반(*S. aureus*에 대한 MIC 값)).

도 10은 본 발명에 따른 반코마이신 최적 농도 결정 장치의 구성이 도시된 블록도이다.

도 11은 본 발명에 따른 반코마이신 최적 농도 결정 방법이 도시된 순서도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053]

이하 본 발명의 바람직한 실시예를 상세히 설명하기로 한다. 그러나 본 발명은 여기서 설명되는 실시예에 한정되지 않고 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 오히려, 여기서 소개되는 내용이 철저하고 완전해지고, 당업자에게 본 발명의 사상을 충분히 전달하기 위해 제공하는 것이다.

[0054]

<실시예 1. 약력학적 마커(Pharmacodynamic(PD) markers) 선별>

[0055]

환자의 일상적인 치료에서 반코마이신 투여량을 최적화하는 데 사용할 수 있는 동종 척도 및 성숙 기능이 있는 소아 환자에 적용가능한 반코마이신의 메커니즘 기반 모델을 개발하기 위하여 약력학적 마커를 선별하였다.

[0056]

적절한 약력학적 마커의 검색을 위하여 네트워크 분석을 사용하여 중요한 키워드 간의 상관 관계를 결정했다. 먼저, PubMed에서 “(infection) AND (vancomycin) AND (clinical outcome) AND (level) AND ((neonate) OR (infant)) NOT (clostridium difficile)” 검색어와 함께 부울 연산자(Boolean operators)를 사용하여 논문을 검색, 수집하였으며, 결과를 PMID 형식으로 저장하고 소프트웨어 Mendeley Reference Manager에서 읽었다. Mendeley Reference Manager에서 저장된 논문을 분류하고, 논문의 키워드를 기반으로 추출되었다. 핵심 단어는 빈도 및 동시 발생 수준에 따라 우선 순위가 부여되었으며, 네트워크 플롯으로 시각화하였다. 제목별로 추출된 키워드 중 네트워크 분석은 RStudio 환경에서 R 소프트웨어 버전 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)로 실행되었다. 저널 출판사, 국가, 대학, 학교 등과 관련된 단어는 제외되었다.

[0057]

상기 네트워크 분석을 위한 R code는 도 1에 나타내었다. "tidyverse", "tidygraph", "ggraph", "network", "bipartite", "tnet", "igraph" 및 "ggnetwork"의 라이브러리가 사용되었으며, 정량화 가능하고 임상 환경에서 모니터링할 수 있는 합리적인 상관 관계를 가진 키워드를 PD 마커로 선택하였다.

[0058]

상기 네트워크 분석을 보완하기 위해 N-gram 분석을 수행하였으며, N-gram 분석을 위한 R code를 도 2에 나타내었다. 잠재적인 바이오 마커에는 호르몬, 효소, 전사 인자 및 감염과의 상관관계가 문헌에 보고되고 임상 환경

에서 실제로 사용할 수있는 세포 신호 경로 인자가 포함되었다.

[0059] N-gram 분석은 네트워크 분석에 사용되는 검색어를 포함하여 다양한 키워드 조합으로 이루어졌다. 가능한 단어 조합은 "(반코마이신) AND (임상) AND (결과) AND ((신생) OR (유아)) AND ((수준) OR (마커))"이다. 키워드는 Pubmed 검색 엔진에 입력되었고 그 결과는 txt 확장자로 내보내졌다. "RWeka", "NLP", "tm", "dplyr", "tau"의 R 패키지는 데이터 처리에 사용되었으며 "ggplot2"는 시각화에 사용되었다. 저널 출판, 국가, 대학, 학교 등과 관련된 단어는 제외되었다. 패키지 "RWeka"는 초록의 문장을 토큰화하는 데 사용되었으며 결과는 초록에 얼마나 자주 강력한 마커가 나타나는지 확인하기 위해 빈도로 플롯되었다.

[0060] 그 결과, 39 개의 논문에서 총 187 건의 관계 사례가보고 되었고 PD 마커를 식별하는 데 사용된 탐색 데이터 분석의 네트워크 중에서 C 반응성 단백질(C-reactive protein, CRP)의 키워드가 임상 상황에서 효과를 나타낼 수 있는 마커인 것을 확인하였다(도 3). 따라서 임상 환경에서 실제 사용하기에 적합하고 항생제에 대한 신체의 반응을 잘 반영하는 마커로 CRP로 정하고 이를 PK/PD 모델에 포함될 바이오 마커로 선택하였다.

[0061] 상기와 같이 CRP를 PD 마커로 사용함으로써, 반코마이신의 PD/PK 모델은 신체의 반코마이신 치료에 대한 생리적 및 치료적 반응을 더 잘 반영할 수 있게 되었다. 백혈구와 같은 기존 PD 바이오 마커의 경우 감염에 비특이적이거나, 감염상태라도 마커 식별이 지연되거나 민감도가 낮을 수 있었다. 그러나 CRP의 경우, CRP는 간세포에 의해 간에서 생성되는 급성 단백질이며, 혈청 수준은 전신 염증 정도와 상관 관계가 있는 것으로 알려져 있어, 감염의 조기 식별을 가능하게 하고 항균 효과를 밀접하게 반영하는 바이오 마커로 평가된다.

[0062] <실시예 2. 반코마이신을 위한 PK/PD 모델 개발>

[0063] 박테리아 성장속도

[0064] 상당수의 박테리아는 이분법(binary fission)으로 번식하며 종마다 고유한 성장속도를 가진다. 영양분 및 성장에 필요한 특정 조건이 만족된 박테리아를 연속 배양하지 않고, 배치(batch) 단위로 배양할 시, 박테리아의 성장은 곡선의 형태를 그리며 그 안에 몇몇의 구분가능한 단계(phase)를 나타낸다. 성장 단계는 유도기(lag phase), 대수증식기(exponential phase), 정상기(stationary phase) 그리고 사멸기(death phase)가 있다. 각각의 단계는 세포가 배양되는 환경 내에서의 박테리아의 생리적 변화가 반영된 결과이다.

[0065] 대수증식기 동안의 박테리아 수의 변화량은 다음의 수식으로 표현할 수 있다.

$$\frac{dX}{dt} = \mu X$$

[0067] 이때 박테리아의 수는 X , μ 는 박테리아 특이 성장속도상수 (1/time)으로 정의한다. 박테리아의 성장속도상수는 박테리아가 한번 이분법을 통해 증식하는데 소요되는 시간이며, 배가시간(doubling time) 또는 세대시간(generation time)으로 부른다. Monod식은 성장속도상수를 다음의 수식으로 표현한다.

$$\mu = \frac{\mu_{max} \cdot S}{K_s + S}$$

[0069] 박테리아수의 변화량을 설명하는 미분방정식과 연립 시

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\mu_{max} \cdot S \cdot X}{K_s + S}$$

[0071] μ_{max} 는 1차 속도 상수이므로 배가시간은 $\ln 2 / \mu_{max}$ 에 비례한다.

[0072] [식 8]

$$doubling\ time\ (hour) = \frac{\ln 2}{\mu_{max}}$$

[0074] 이때 μ_{max} 를 체내에서 증식의 조건이 만족된 특정 박테리아 종으로 가정하고, 임상에서의 감염상황으로 생각하고, 각 세균종의 Monod 상수를 조사하였다. 기본 모델의 K_{growth} 는 1.46으로, 배가시간으로 환산 시 28분, 경험적

인 S.aureus의 배가시간인 28분과 근사한다. 나머지 박테리아 그룹에 대해서도 조사한배가시간을 통해 성장속도 상수를 추정한다.

[0075] 본 발명에서는 S.aureus, P.aeruginosa, Enterococci, A.baumannii 네가지 균주의 배가시간을 조사하였다. S.aureus의 경우 원본모델이 성장속도상수를 1.460으로 보고하였고 외부 문헌보고인 24~57분의 배가시간의 범위 내에 들어옴을 확인하였다. P.aeruginosa의 경우 100~200 분으로 보고되므로, 범위의 평균인 150 분을 배가시간에 적용하여 0.28을 하이퍼 파라미터(hyper parameter)로 선정하였다. Enterococci의 경우 인체와 최대한 유사한 환경의 실험계(37° C, pH 6.5) 에서 배가시간이 0.4시간 부근으로, 수식에 대입하여 1.73의 성장속도상수를 얻었다. A.baumannii의 경우 임상 상황에서 40분의 배가시간이 보고되었으므로, 성장속도상수를 1.03 으로 선정하였다. 박테리아 성장속도상수 연산에서, S.aureus, P.aeruginosa, Enterococci, A.baumannii의 가중치를 각각 조사된 원내감염 비율인 11, 15, 12, 2로 설정하였다.

[0076] 박테리아의 성장속도는 선택한 감염균의 종류에 따라 다르게 결정될 수 있다. 각각의 박테리아는 Monod식 상수에 해당하는 고유한 성장속도를 가지고 있으며, 감염이 복합균으로 동정될 시 성장속도는 원내감염의 비율에 맞추어 가중치를 주어 반영되도록 구성될 수 있다.

[0077] 반코마이신을 위한 PK/PD 모델 개발

[0078] 반코마이신을 위한 PK/PD모델은 약동학 구획의 농도가 박테리아가 소멸하는 속도에 영향을 주고, 박테리아의 숫자는 CRP의 생산 속도에 영향을 주는 점을 반영하여 설계되었다. 투여된 약물의 양(amount)을 A라고 하였을 때 V는 약물이 분포하고 있는 총 분포용적(volume of distribution)을 의미한다. 약물의 농도 C는 A/V로 표현될 수 있다. 구획 내 약물은 단위 시간이 경과할 때마다 청소율 CL(clearance)에 따라 약물 농도 의존적으로 제거되도록 구성되어 있다. 소아의 경우, 신체적 특성을 고려하여 allometric scaling이 분포용적 및 청소율에, 성숙도가 청소율에 반영되어 있다.

$$\frac{dA_i}{dt} = -CL_i/V_i \cdot A_i$$

[0079]

$$C_i = A_i/V_i$$

[0080]

[0081] 분포용적 및 청소율의 성숙도 모델은 PCA 및 체중(weight)을 공변량으로 가진다. PCA는 post-conceptional age, TM50은 최대 성숙(maturation)의 절반시간, 아래첨자 i는 개인(individual)을, pop는 집단(population)을 의미하고, Hill은 Hill function의 계수(function 상승구간의 기울기)이다. CL_{pop}, TM50 둘 다 수식을 실제 값의 패턴과 합치시키도록 추정(estimation)을 시킨 값이며, 실제 본 모델에서 TM50 및 Hill 상수는 3.68을 사용하였다. CL_{pop}의 경우, 통계적으로 대표 청소율 값으로 이해할 수 있으며, 해당 모델 내에서는 3.42의 값을 가진다. 모집단 반코마이신의 분포용적 대푯값(V_{pop})의 경우도 동일하다.

[0082] [식 1]

$$CL_i = CL_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)^{0.75} \times \left(\frac{PCA^{Hill}}{PCA^{Hill} + TM50^{Hill}} \right)$$

[0083]

$$CL_i = CL_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)^{0.75} \times \left(\frac{PCA^{3.68}}{PCA^{3.68} + 31.2^{3.68}} \right)$$

[0084]

[0085] [식 2]

$$V_i = V_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)$$

[0086]

[0087] [식 3]

$$\frac{dA_i}{dt} = -CL_i/V_i \cdot A_i$$

[0088]

[0089] 박테리아구획은 단위시간마다 박테리아의 양이 증가하는 박테리아의 배가속도(doubling time)에 영향을 주는 것으로 나타내었으며, 박테리아가 자동적으로 증가하는 속도는 K_{growth} 로 정의된다. 박테리아 구획의 양이 감소하기 위해서는 속도상수 K_{death} 및 $K_{death-natural}$ 가 작용해야 하며, 각각의 상수는 약물의 효과로 인해 박테리아가 소멸하는 속도 및 박테리아가 자연 감소하는 속도를 의미한다. 박테리아가 약물의 효과에 의해 사멸하는 속도는 Hill function의 형태로 박테리아 구획에 곱해져, 약물의 양이 임계 농도를 만족할 때부터 효과가 나타나도록 설계하였다. 박테리아 구획의 수식은 다음의 상미분방정식으로 표현된다. K_{growth} 및 $K_{death-natural}$ 은 문헌에 근거한 측정(추정)된 값으로, 본 모델에서는 일반적인 K_{growth} 값으로 1.46, $K_{death-natural}$ 값으로 0.187이 사용되었다. 상기 K_{growth} 및 $K_{death-natural}$ 은 박테리아의 종류와 체내 환경에 따라 달라질 수 있다.

[0090] BACT는 박테리아의 수, EC_{50} 는 vancomycin 최대 억제효과의 절반 농도(potency)를, $E_{max-vanco}$ 및 $\gamma-vanco$ 는 각각 vancomycin의 최대효과와 민감도(sensitivity)를 의미한다. K_{death} 는 세포의 자연사 속도(추정치)를 의미한다. 본 발명 모델에서는 $E_{max-vanco}$, $\gamma-vanco$ 및 $E_{50-vanco}$ 값은 각각 1.52, 4.99 및 0.304를 사용하였다.

[0091] [식 4]

$$\frac{dBACT}{dt} = K_{growth} \cdot BACT - K_{death-natural} \cdot BACT - \frac{E_{max-vanco} \cdot C^{\gamma-vanco}}{EC_{50-vanco}^{\gamma-vanco} + C^{\gamma-vanco}} \cdot BACT$$

[0092]

$$\frac{dBACT}{dt} = 1.46 \cdot BACT - 0.187 \cdot BACT - \frac{1.52 \cdot C^{4.99}}{0.304^{4.99} + C^{4.99}} \cdot BACT$$

[0093]

[0094] $\frac{dBACT}{dt}$ 값은 BACT값의 단위시간 당 변화량으로, 하기 [식 5]의 CRP 값의 변화량에 실시간으로 변하는 BACT의 양이 영향을 주게 된다. 즉, CRP의 농도는 indirect response 모델의 형태로, 박테리아 농도의 개입이 없을 시 구획의 값은 일정한 수치로 유지되다가 임계치 이상의 박테리아가 존재 시, CRP의 생성 속도를 증가시키도록 구성되어 있다. CRP 구획의 수식은 다음의 상미분방정식으로 표현된다. K_{in} 및 K_{out} 은 CRP 기저수준(baseline level)을 조절하는 상수로 사용되었으며, K_{in} 은 K_{out} 에서 개인의 CRP baseline을 곱하여 계산된다. 본 발명의 모델에서는 K_{in} 및 K_{out} 값은 각각 0.012 및 0.0431로 계산하였다. 또한 E_{max} 및 EC_{50} 값은 11.3, 및 1260 이 사용되었다.

[0095] [식 5]

$$\frac{dCRP}{dt} = K_{in} \cdot \left(1 + \frac{E_{max} \cdot BACT}{EC_{50} + BACT}\right) - K_{out} \cdot CRP$$

[0096]

$$\frac{dCRP}{dt} = 0.012 \cdot \left(1 + \frac{11.3 \cdot BACT}{1260 + BACT}\right) - 0.0431 \cdot CRP$$

[0097]

[0098] 반코마이신을 위한 PK/PD 모델을 도 4에 나타내었다. 도 4에서 보는 바와 같이, 반코마이신을 위한 PK / PD 모델에는 반코마이신 PK, 박테리아 및 PD 구획이 포함되었다. 박테리아 구획은 반코마이신 요법의 살균 효과를 설명하기 위해 반 기계적 모델과 함께 박테리아의 성장 및 사멸률을 기반으로 설계되었다. 성장률의 초기 값은 Monod 계수의 배가 시간 개념과 박테리아 사멸률 추정을 고려하여 설정되었다. 또한, 최대 달성 가능 효과(E_{max}) 모델을 사용하여 반코마이신의 혈청 농도에 따른 차별적인 살균 효과를 반영하고 PK 및 PD 성분을 결합하였다. 이에 따라, PK 모델, 기계론적 PD 모델 및 결과-PD 모델을 생성하는 순서로 구조 모델을 제작하였다. PK 모델은 신생아를 포함하는 감염 환자의 시간 농도 프로파일을 가장 잘 설명하는 다양한 구획 모델로 선정되었다. 최종 모델은 단일 구획 모델로 선택하였고, V와 CL에 allometric scaling을 적용한 다음 소아 환자의 경

우, 생리적 및 기능적 발달을 포함시키기 위하여 성숙 함수를 적용하였다. 이를 통하여 반코마이신에 대한 최종 PK 모델은 다음 방정식으로 표현된다.

$$\frac{dA_i}{dt} = -CL_i/V_i \cdot A_i$$

$$CL_{ind} = CL_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)^{0.75} \times \left(\frac{PCA^{Hill}}{PCA^{Hill} + TM50^{Hill}} \right)$$

$$V_i = V_{pop} \times \left(\frac{Weight}{70} \right)$$

$$C_{pi} = A_i/V_i$$

[0099]

[0100] (i : individual, pop : population, A : 체내 vancomycin의 양, CL/V : 약물 제거율, PCA : postconceptual ages, $TM50$: maturation half-time. (PCAs)이 모델에서 개별 혈청 내 vancomycin 농도는 $C_{pi}=A_i/V_i$, Hill : Hill coefficients)

[0101] 상기 식들은 시간에 대해서 동시적으로 상호 의존적으로 작동한다. 즉, 식 1,2의 값을 이용하여 [식 3]을 연산할 수 있으며, [식 3]은 반코마이신의 체내 농도를 설명할 수 있다. 상기 [식 3]으로부터 유래된 반코마이신 농도는 [식 4]의 박테리아 사멸량에 영향을 미치며, 반코마이신농도에 영향을 받은 박테리아의 양은 [식 5]에서 CRP생성량에 영향을 미치게 된다.

[0102] 상기에서 산출된 모델 예측값을 바탕으로 하는 목적 치료기간 내 하기 식 6~7을 동시에 만족하는 투여량(Dosing amount) 및 투여간격(Dosing interval)을 만족하는 조합을 선택한다.

[0103] [식 6]

$$Serum\ drug\ concentration = Y_{SDC}(Dosing\ amount, Dosing\ interval) \subset Therapeutic\ index$$

[0105] (단, Y_{SDC} 는 상기 식 1~5로 구성된 함수 중 식 3의 하위 출력값)

[0106] [식 7]

$$C-reactive\ protein = Y_{CRP}(Serum\ Drug\ Concentration) \subset Normal\ Range$$

[0108] (단, Y_{CRP} 는 상기 식 1~5로 구성된 함수 중 식 5의 하위 출력값)

[0109] 반코마이신을 위한 PK/PD 모델 장치 개발

[0110] 도 10은 본 발명에 따른 반코마이신 최적 농도 결정 장치의 구성이 도시된 블록도이다.

[0111] 본 발명에 따른 반코마이신 최적 농도 결정 장치는 입력부(10)와, 연산부(20)와, 출력부(30)를 포함하여 구성된다. 입력부(10)는 검사 대상자의 연령, 체중, 혈액 내 측정 정보(혈중 반코마이신 양, 박테리아 양, CRP 양을 포함) 뿐만 아니라, 성별, 수축기혈압, 총콜레스테롤, 가족력 등의 기초 정보를 포함하는 검사 대상자 데이터를 입력받는다. 입력부(10)는 키보드 또는 마우스 등의 입력장치가 될 수 있다. 또한, 입력부(10)는 일 실시예로 혈액등을 검사 대상자로부터 채취하여 이를 분석하는 혈액 분석 장치를 포함할 수 있다. 또한, 입력부(10)는 직접 검사 대상자로부터 키와 몸무게, 혈압등을 측정하는 장치를 포함할 수 있으며, 이들 장치로부터 키, 몸무게, 혈압등의 데이터가 입력될 수도 있다.

[0112] 연산부(20)는 마이컴 또는 컴퓨터 등으로 구현될 수 있다. 상기 연산부(20)는 먼저 입력부(10)로부터 입력된 상기 각 데이터를 이용하여 상기 모델에 따라 개인의 반코마이신 청소율(CL_i), 개인의 반코마이신 분포용적(V_i),

감염 환자의 체내 반코마이신의 양(A_i)의 단위시간당 변화량($\frac{dA_i}{dt}$), 감염 환자의 체내 박테리아 총량의 단위시

간당 변화량($\frac{dBACT}{dt}$), 감염 환자의 체내 C반응성 단백질의 단위시간당 변화량($\frac{dCRP}{dt}$) 등을 연산하여 제1 연산값을 산출하는 제 1 연산부(21)를 포함한다. 또한, 제1 연산부(21)에서 산출된 연산값은 환자의 검체 정보를 활용하여 모델 예측값을 보정하거나 추후 약물 투여량 및 투여주기를 계산하는 제 2 연산값을 산출하는 제2 연산부(22)를 포함한다. 그리고 상기 제1 및 제2 연산값을 출력하는 출력부(30)를 포함하며 출력부(30)는 모니터, LCD 패널 등의 출력장치로 구현될 수 있다.

[0113] 도 11은 본 발명에 따른 반코마이신 최적 농도 결정 방법이 도시된 순서도이다. 도 11을 참조하면, 본 발명에 따른 반코마이신 최적 농도 결정 방법은 먼저 연령, 체중 및 혈액 내 측정 정보(혈중 반코마이신 양, 박테리아 양, CRP 양을 포함)를 입력받는다(S10). 다음으로, 상기 입력된 각 데이터를 소정의 보정값으로 보정한 후 상기 모델에 따라 개인의 반코마이신 청소율(CL_i), 개인의 반코마이신 분포용적(V_i), 감염 환자의 체내 반코마이신의

양(A_i)의 단위시간당 변화량($\frac{dA_i}{dt}$), 감염 환자의 체내 박테리아 총량의 단위시간당 변화량($\frac{dBACT}{dt}$), 감염 환자의 체내 C반응성 단백질의 단위시간당 변화량($\frac{dCRP}{dt}$) 등을 계산하고, 이에 따라 모델 예측값을 산출한다(S20).

[0114] 상기 연산된 값은 환자의 검체 정보를 활용하여 모델 예측값을 보정단계(bayesian forecasting 이론을 이용한 재추정)를 거쳐 추후 약물 투여량 및 투여주기를 계산하여 최적화된 제2연산값을 산출한다(S30).

[0115] 상기 산출된 제2 연산값은 최적의 치료효과를 낼 수 있는 반코마이신 농도의 약물 투여량 및 투여주기 계획의 형태로 산출될 수 있으며, 상기 값은 출력장치를 통해 출력된다(S40).

[0116] <실시예 3. 반코마이신을 위한 PK/PD 모델 평가>

[0117] 환자 및 혈액 샘플링

[0118] 2013년 1월부터 2016년 6월까지 충남대학교병원 (대한민국 대전)에서 반코마이신 치료를 받은 신생아 및 조산아를 포함한 48 개월 이하의 소아 환자를 대상으로 치료약물 모니터링(TDM) 데이터를 분석하였다. 총 93 명의 소아 환자 (남자 57 명, 여자 36 명)가 이 연구에 포함되었으며 연령은 A-F 그룹으로 구분하고, 하기 표 1에 정보를 나타내었다. 환자의 평균 연령, PCA 및 체태 연령은 각각 9.3 (12.4), 41.2 (14.2), 31.9 (4.7) 주였고, 평균 체질량은 3.2 (2.6) kg이었다. 미숙아와 만삭아의 비율은 9 : 1이었다. 대상에 포함된 환자는 감염성 질환의 중증도에 따라 1 시간 정맥 주입을 통해 6, 8, 12 또는 24 시간마다 다양한 투여 간격으로 매일 5-40 mg/kg 범위의 용량으로 개별 요법에 따라 반코마이신을 투여받았다. 대상 중, 하루 60 mg/kg 초과와 고용량 투여 환자, 반코마이신의 체질량 또는 혈청 수준의 기록이 부족한 경우, 신장 대체 요법이 필요한 신장 기능 부전의 경우 및 정상 상태 이전에 반코마이신 치료를 종료한 경우 대상에서 제외하였다. 반코마이신 투여 상황은 표 2에 나타내었다.

[0119] 반코마이신 농도는 진단부 (Department of Diagnostics)에서 품질 관리 탁도 면역 분석법 (Abbott, Chicago, Illinois)을 사용하여 측정되었다. 미리 지정된 환자 데이터에는 인구 통계 학적 특성 (성별, 연령, 체질량, 키, 체표면적 및 쌍둥이 상태); 신장 기능 매개 변수; 혈청 알부민, 총 단백질 및 시스타 틴 C와 같은 실험실 결과; 및 C- 반응성 단백질 (C-Reactive Protein), 체온 및 백혈구와 같은 PD 마커가 포함되었다. 연구 프로토콜은 충남대학교병원 기관 심의위원회 (IRB 파일 번호 2016-11-034)의 승인을 받았다.

표 1

Group	PCA	Weight (mean)	CRP at 0 hr	CRP endpoint	Loading dose (mpk)	Maintenance dose (mpk)
A	30	1.5	5	0.5	20	10 q8h
B	40	3.4	10	1	20	10 q6h
C	44	4.5	10	1	20	10 q6h
D	64	7.9	10	1	20	10 q6h
E	88	9.6	10	1	20	10 q6h
F	136	12.2	10	1	20	10 q6h

PCA: post-conceptual age, CRP: C-reactive protein, MPK: milligram per kilogram

[0120]

표 2

Sampling Information		Points	Median $\pm$ SD (range)
Measurements (mg/L)	Drug Concentration	3902	16.66 $\pm$ 11.85 (2.89-73.40)
	C-Reactive Protein	433	0.8 $\pm$ 4.00 (0.1-22.8)
Dosing Information		Median $\pm$ SD (range)	
Time After Dose		7.36 $\pm$ 4.23 (0.50-23.85)	
Dose Amount (mg/kg)		13.08 $\pm$ 4.79 (2.21-42.70)	
Number of Dose Adjustments		1 $\pm$ 1.43 (0-6)	
Patient Characteristics		Number (%) or Mean $\pm$ SD (range)	
No. of patients		93	
Gender	Male	57	
	Female	36	
Age	Gestational age	31.9 $\pm$ 4.7 (22.9-40.3) weeks	
	Postnatal age	9.3 $\pm$ 12.4 (0.1-80.4) weeks	
	Post-conceptional age	41.2 $\pm$ 14.2 (25.6-110) weeks	
Body Weight (kg)		3.2 $\pm$ 2.6 (0.4-14.9)	
Height (cm)		56.8 $\pm$ 5.4 (49.2-82.6)	
Body surface area (m ²)		0.2 $\pm$ 0.1 (0.1-0.5)	
Serum creatinine (mg/dL)		0.4 $\pm$ 0.3 (0.1-3.37)	
Cystatin-C (mg/L)		1.8 $\pm$ 0.5 (0.7-3.6)	
Serum albumin (g/dL)		2.7 $\pm$ 0.6 (1.6-4.9)	
Total protein (g/dL)		4.4 $\pm$ 0.8 (1.7-6.9)	
Number of twins		42	

[0121]

[0122]

최종 모델 선택 및 검증

[0123]

본 발명에 따른 반코마이신을 위한 용량 최적화 모델은 allometric 스케일링을 적용한 약물 총 분포 용적(V)과 allometric 스케일링 및 성숙 기능을 모두 적용한 청소율(CL)로 구성되었다. 동종 스케일링 또는 성숙 함수를 적용한 경우 Emax 및 Kout의 PD 매개 변수에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다(표 3).

표 3

Parameter	Population Mean (%RSE)	IIV (%CV) (%RSE)	Bootstrap Result		
			5th Percentile	Median	95th Percentile
V, L/70 kg	50.9*	112.2% (22%)	33.7	42.4	55.2
CL, L/h/70 kg	3.42*	42.1% (16%)	—	3.42*	—
TM ₅₀ , wk	31.2*	—	—	31.2*	—
Hill coefficient for PCA	3.68*	—	—	3.68*	—
K _{growth} , h	1.46*	—	—	1.46*	—
K _{death} , h	0.187*	—	—	0.187*	—
E _{max} vanco, µg/mL	1.52*	—	—	1.52*	—
EC ₅₀ vanco, µg/mL	0.304*	—	—	0.304*	—
Gamma _{vanco}	4.99*	—	—	4.99*	—
Base _{CRP} (µg/mL)	0.276*	—	—	0.276*	—
K _{out} , h	0.0431 (17%)	113.7% (13%)	0.0260	0.0466	0.0663
K _{in} , h [†]	0.012	—	0.011	0.022	0.043
EC ₅₀ (10 ³ CFU/mL)	1.26 (20%)	—	—	1.26*	—
E _{max} , CFU/mL [†]	11.3 (19.1%)	72.2% (11%)	8.86	10.7	11.4
Residual variabilities					
Additive (PK)	0.387*	—	0.363	0.445	0.534
Additive (PD)	0.162 (23%)	—	0.076	0.146	0.293
Proportional (PD)	0.274 (17%)	—	0.175	0.255	0.328

CL = clearance; CRP = C-reactive protein; PCA = postconceptual age; PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; RSE = relative SE; TM₅₀ = maturation half-time.
 * Fixed parameters.
[†] K_{in} was calculated with estimated Base_{CRP} and K_{out} (= K_{in} ÷ Base_{CRP}) and E_{max} was calculated with K_{in} and estimated parameter values (= estimated parameter value/K_{in}).

[0124]

[0125]

시간 종속 반코마이신 데이터를 반영하는 데 있어 모델의 효능을 평가하기 위해 적합도 플롯, VPC 및 부트 스트랩을 수행하여 도 5 내지 도 7에 나타내었다. 도 5는 본 발명에 따른 최종 기계론적 노출 반응 모델에 대한 적합도 플롯이다. 도 5에서 보는 바와 같이, 인구 또는 개별 예측과 관찰 된 데이터 (반코마이신 수준 또는 CRP 값)간에 선형 관계가 표시되었다. 최종 모델의 조건부 가중잔차값은 허용 가능한 범위인 -4 ~ 4 내에 있었다. 또한 도 6에서 보는 바와 같이, VPC는 관찰된 데이터가 시뮬레이션된 중앙값에 대해 95% CI 내에 있음을 확인하였다. 총 1000개의 부트스트랩 복제 중 총 824개가 성공적으로 수행되었으며, 최종 모델의 평균 오메가 값은 5 번째 및 95번째 백분위수 내에 있었다(도 7).

[0126]

최종 모델 선택 및 검증

[0127]

시뮬레이션 그룹 A에서 F까지, 혈청 반코마이신 농도는 각각 ~15.4, 1.4 및 52.5 µg/mL의 중앙값 및 5번째 및 95번째 백분위수 값을 나타냈으며, 시뮬레이션 그룹 A에서 중앙값 및 5번째 및 95번째 백분위수 혈청 내 반코마이신 농도는 16.4, 1.44 및 53.905 µg/mL였다. 그룹 전체에 걸쳐 중점 이전에 소요된 평균 시간은 70.5시간이었고, 평균 성공률은 15-20 µg/mL 치료 범위에서 13.4, 10-20 µg/mL 범위에서 30.3이었다(표 4, 도 8).

표 4

Group	Median (5th, 95th percentile)	Time Spent to Reach End Point (h)	Success Rate, % at 15–20, 10–20 µg/mL
A	16.4 (1.44, 53.905)	78	13.4, 29.7
B	15.9 (1.76, 53.905)	72	12.7, 29.0
C	15.7 (1.64, 52)	72	12.9, 30.0
D	15.2 (1.54, 50.8)	66	14.0, 31.8
E	15 (0.9619, 51.5)	69	14.2, 30.4
F	15.4 (1.0795, 54.105)	66	13.3, 30.8

Study groups were defined by using postconceptual age as follows: Group A, 30 weeks; Group B, 40 weeks; Group C, 44 weeks; Group D, 64 weeks; Group E, 88 weeks; and Group F, 136 weeks.

[0128]

[0129]

시뮬레이션 결과는 국소회귀와 일반화된 가법 모델을 사용하여 도 9에 나타내었다. 도 9는 반코마이신의 EC50을 기반으로 한 박테리아 수(A) 및 C 반응성 단백질(CRP) 수준(B)에 대한 시뮬레이션을 나타내었으며, MIC를 나타내는 EC50 vanco 값이 변함에 따라 박테리아 억제 기울기가 감소했다. 10 배, 20 배 및 40 배 그룹 (각각 3.04, 6.08 및 12.16 mg / mL의 MIC 값)에서 CRP 수준은 10 일 이내에 정상 범위에 도달하지 못했다(도 9).

[0130]

상기에서 본 바와 같이, 본 발명의 모델에 따르면 PCA가 30 주인 미숙아는 PCA가 40-136 주 (6 시간마다 10mg/kg)인 소아 환자보다 낮은 용량 (8 시간마다 10mg / kg)이 필요하다는 것을 발견했다. 또한 시뮬레이션 결과에 따르면 EC50이 > 3 mg / mL 인 경우 반코마이신의 치료 효과가 최적화되지 않았으며 이는 반코마이신 내성 균주와 관련된 감염을 보여주는 것이다. 이전 연구에서는 반코마이신 농도가 성인 환자보다 소아 환자에서 더 낮은 경향이 있다고 보고했으며, 이는 일반적으로 신장 기능이 우수하고 반감기가 짧아서 반코마이신 CL이 증가한 소아 환자의 반코마이신 PK 차이 때문인 것으로 사료된다. 이러한 변화는 또한 AUC 값을 감소시킨다. 따라서 소아 환자 치료에서 AUC24 / MICe 기반 전략에만 반코마이신 TDM을 설정하는 것은 이상적이지 않을 수 있다. 또한 이러한 환자, 특히 혈액량이 제한된 미숙아에서 AUC24 값을 얻기 위해 여러 시점에서 채혈하는 것은 어렵고 비현실적이다.

[0131]

현재 반코마이신 투여 지침은 일반적으로 PCA 또는 연령에 따라 소아 환자에 대한 경험적 투여에 대해 광범위한 범위를 권장한다. 신생아의 경우 하루 15-45 mg / kg, 나이가 좀더 많은 어린이의 경우 하루 30-80 mg / kg이다. 따라서 임상적은 각 환자의 최적 복용량에 대해 확신하지 못하게 된다. 이전 연구에 따르면 내성 발달의 위험과 치료 효과의 지연을 최소화하기 위해 치료 시작 후 24 시간 이내에 반코마이신 목표 최저 수준에 도달해야한다. 그러나 소아 환자의 경우, 반코마이신을 과소 투여하는 경우가 많으며, 특히 소아 환자 (특히 신생아 및 미숙아)의 신장 성숙 상태를 고려한 최적의 투여량 결정 방법은 아직 확립되지 않았다.

[0132]

본 발명의 반코마이신 용량 최적화 모델은 개별 환자의 차등 생리학적 구성 요소, 원인균의 속성 및 항생제 치료에 대한 추가적인 생리학적 반응을 연관시키는 최초의 유형이며, 여러 번의 혈액 샘플링이나 혈청 수준 검사 없이 용량을 조정할 수 있기 때문에 소아 환자 치료에 일상적으로 적용될 수 있는 보다 실용적인 반코마이신 치료 용량 모니터링(therapeutic dose monitoring, TDM) 전략이 될 수 있다.

도면

도면1

```

# Co-occurrence network analysis
# install.packages(c("tidyverse","tidygraph","ggraph",
"network","bipartite","tnet",
"igraph","ggnetwork"))
library(ggnetwork)
library(igraph)
library(tnet)
library(bipartite)
library(network)
library(tidyverse)
library(tidygraph)
library(ggraph)
library(dplyr)
library(stringr)
library(ggplot2)

# Put the title and keywords as a form of .csv
df <- read.csv("ex.csv")
df <- unique(df)
df$keywords <- toupper(df$keywords)

# Loading country names
cont <- read.csv("countrynames.csv")
cont$Name <- toupper(cont$Name)

# Loading world city names
city <- read.csv("city.csv")
city$city <- toupper(city$city)

# Sort words by frequencies
df2 <- df$keywords %>%
  str_split(",land.") %>%
  unlist %>%
  table %>%
  data.frame %>%
  arrange(-Freq)

# Building a weighted edge list
e <- df$keywords %>%
  str_split(",land.") %>%
  lapply(function(x){
    expand.grid(x, x, w=1 / length(x),
stringsAsFactors = FALSE)
  }) %>%
  bind_rows

# Exclusion. Biochemicals, Genetics, Techniques,
Age related(EXCEPT NEONATAL, INFANTS),
Broad/general meanings were excluded
delete.word <- c("HUMANS","ANIMALS",
"AGED","ZOOANOSES","HOTRAN","VIRGINIAM
YCIN", "TONGUE","RESERPINE","ZIMBABWE",
"MICROBIOLOGY","PHARMACOLOGY","BAC
TERIAL","FEMALE","MALE","ISOLATION &
PURIFICATION","MIDDLE AGED","ADMINIS
TRATION & DOSAGE","GENETICS","ADULT",
"GRAM-POSITIVE BACTERIAL INFECTIONS",
"EPIDEMIOLOGY","CHILD","METHODS","STA
PHYLOCOCCUS AUREUS", " 80 AND OVER",
"RETROSPECTIVE STUDIES"] "ENTEROCOC
CUS", "MULTIPLE", "CLASSIFICATION", "ADOL
ESCENT", "HOSPITALS","ETIOLOGY", "DIAGNO
SIS", "CHEMISTRY", "ENTEROCOCCUS FAECA
LIS", "METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCO
CCUS AUREUS", "PRESCHOOL", "ANTI-INFEC
TIVE AGENTS", "PROSPECTIVE STUDIES", "GEN
TAMICINS", "MICE", "NEWBORN", "PATHOGEN
ICITY", "SURGERY", "GROWTH & DEVELOP
MENT", "SURGICAL WOUND INFECTION", "YOU
NG ADULT", "STATISTICS & NUMERICAL DATA",
"ELECTROPHORESIS", "ANIMAL", "RATS",
"GEL", "PULSED-FIELD", "PATHOLOGY", "POLY
MERASE CHAIN REACTION", "PROSTHESIS-REL
ATED INFECTIONS", "GRAM-POSITIVE BACTE
RIA", "ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS", "RABBITS",
"ARTHROPLASTY", "OSTEOMYELITIS", "REPLA
CEMENT", "UNIVERSITY", "DRUG ADMINISTRA
TION SCHEDULE", "BACTERIAL TYPING TECHNI
QUES", "COLONY COUNT", "DNA", "RNA",
"CARRIER STATE", "UNITED STATES", "PSEUD
OMEMBRANOUS", "PERITONITIS", "RIBOSOM
AL", "DNA", "POPULATION SURVEILLANCE",
"CULTURE MEDIA", "BACTERIAL TOXINS", "
ORAL", "GENETIC", "GENE EXPRESSION REGU
LATION", "16S", "DIOXIGENASE", "ISOLA
TION", "PURIFICATION", "ENGLAND", "KOR
EA", "NEW YORK CITY", "EMERGENCY SERV
ICE", "BIOFILMS", "ELECTRONIC HEALTH RECO
RDS", "DISEASES", "MODELS", "ANTIFUNGAL AG
ENTS", "ANTIVIRAL AGENTS", "CATHE
TERS", "MOLECULAR EPIDEMIOLOGY", "TEACH
ING", "TANZANIA", "POPULATION DENSITY",
"HEALTH FACILITY SIZE", "REPRODUCIBILITY
OF RESULTS", "EPIDEMIOLOGICAL MONITOR
ING", "PATIENT TRANSFER", "BACTERIOLOGI
CAL TECHNIQUES", "GRAM-NEGATIVE BACTE
RIAL INFECTIONS", "PREVALENCE", "NEISS
ERI", "ENTEROCOCCUS FAECIUM", "STAPHYLO
COCCUS", "STREPTOCOCCUS AGALACTIAE", "ST
REPTOCOCCUS PNEUMONIAE", "PREGNANCY
COMPLICATIONS", "PRESCRIPTION DRUG
OVERUSE", "ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP",
"TOMOGRAPHY", "PREGNANCY", "KINGELLA
KINGAE", "CONNECTICUT", "HUMAN", "LOC
AL", "MEDICAL RECORDS", "PRESCHOOL", "
BIOLOGICAL", "TEXAS", "INDWELLING", "CENT
RAL VENOUS", "CEREBROSPINAL FLUID", "CERE
BROSPINAL FLUID SHUNTS", "STANDARDS",
"CATHETERIZATION", "CATHETERS", "MICR
OBIAL", "SPINAL", "METABOLISM", "COAGUL
ASE", "AMPICILLIN RESISTANCE", "BACTERE
MIA", "DISEASES", "THERAPEUTIC USE", "MIC
ROBIAL SENSITIVITY TESTS")

# Delete words with preset variables
e <- filter(e, !Var1 %in% c(cont$Name))
e <- e %>% filter(!Var2 %in% c(cont$Name))
e <- e %>% filter(!Var1 %in% c(city$city))
e <- e %>% filter(!Var2 %in% c(city$city))
e <- e %>% filter(!Var1 %in% delete.word)
e <- e %>% filter(!Var2 %in% delete.word)
e <- apply(e[, -3], 1, str_sort) %>%
  t %>%
  data.frame(stringsAsFactors = FALSE) %>%
  mutate(w = e$w)
e <- group_by(e, X1, X2) %>%
  summarise(w = sum(w)) %>%
  filter(X1 != X2)

# Filter for low occurrence
e <- filter(e, w>0.2)

# undirected network
n <- network(e[, -3], directed = FALSE)
stopifnot(nrow(e) == network.edgcount(n))
set.edge.attribute(n, "weight", e$w)
# weighted degree at alpha = 1
t <- as.edgelist(n, attrname = "weight") %>%
  symmetrise_w %>%
  as.tnet %>%
  degree_w
stopifnot(nrow(t) == network.size(n))
set.vertex.attribute(n, "degree_w", t[, "output" ])
# Visualizing the network
# Show only keywords at or above 0.4 weighted
degree
l <- n %v% "degree_w"
l <- ifelse(l >= 0, network.vertex.names(n), NA)
stopifnot(length(l) == network.size(n))
set.vertex.attribute(n, "label", l)
ng <- ggplot(n, aes(x, y, xend = xend, yend =
yend)) +
  geom_edges(aes(color = weight)) +
  geom_nodes(color = "#FF6666", alpha=0.2) +
  geom_nodelabel(aes(size = degree_w, label = label),
color = "grey20", label.size = NA) +
  scale_size_continuous(range = c(1, 8)) +
  scale_color_gradient2(low = "grey25", midpoint =
0.75, high = "black") +
  guides(size = FALSE, color = FALSE) +
  theme_blank()

# Save plot (For macOS X)
#ggsave("figure.png", plot=ng, width=300,
height=300, limitsize=T, units="mm")
# Save plot (For Windows OS)
#ggsave("figure.png", plot=ng, width=300,
height=300, type="cairo", limitsize=F, units="mm")

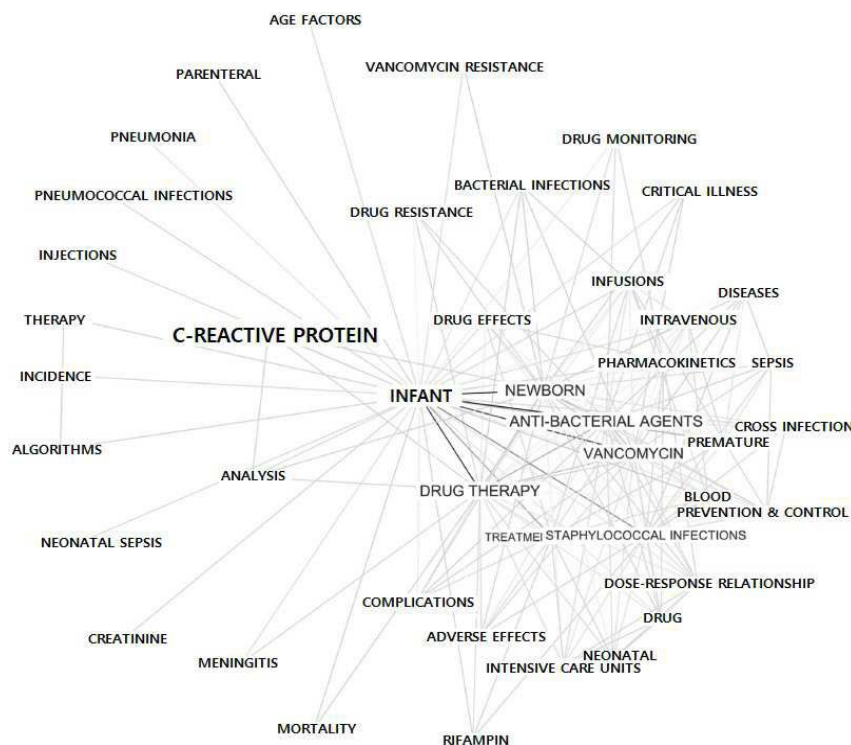
```

도면2

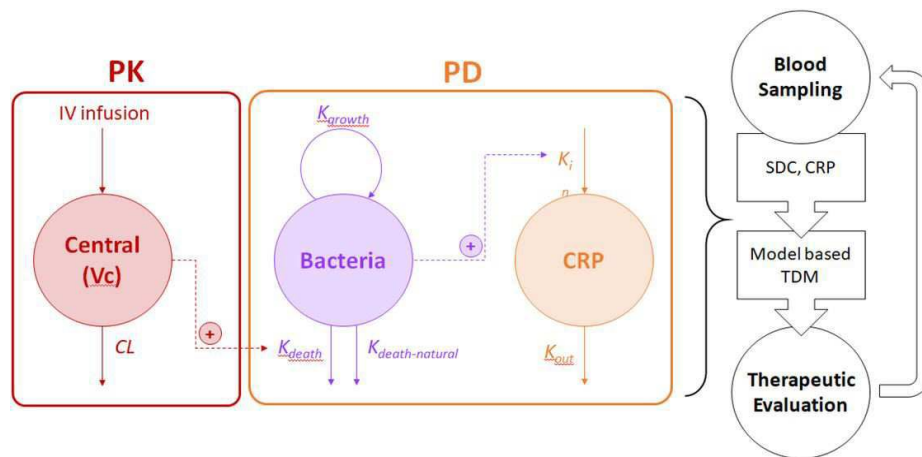
```
install.packages(c("wordcloud", "RColorBrewer",
"NLP", "ggplot2", "tau", "RWeka", "devtools"))
# specific versions of each "tm" (0.6-2) and "dplyr"
(0.8.5)
devtools::install_version("tm", version = "0.6-2",
repos = "http://cran.us.r-project.org")
devtools::install_version("dplyr", version =
"0.8.5", repos = "http://cran.us.r-project.org")
# Load libraries
library(RWeka)
library(NLP)
library(tm)
library(ggplot2)
library(dplyr)
library(tau)
options(mc.cores=1)
# Loading data from text files:
txt <- c(readLines("abstract-vancomycin-set.txt"))
# words to be deleted
delete.word <- c("the", "will", "also", "that", "and",
"for", "in", "is", "it", "not", "to", "doi", "epub",
"author", "university", "pmid", "medline", "indexed",
"issn", "school", "elsevier", "centre", "jbm", "spain",
"australia", "france", "switzerland", "germany", "usa",
"japan", "italy")
# Word cleaning
toSpace <- function(x, pattern) {gsub(pattern, " ",
x)}
corpus <- VCorpus(VectorSource(txt), reader
Control=list(reader=readPlain, language="en_US",
load=TRUE))
corpus <- tm_map(corpus, content_transformer
(toSpace), "/@!//!$!;!|&!!?!_!#")
corpus <- tm_map(corpus, content_transformer
(tolower))

corpus <- tm_map(corpus, FUN=stripWhitespace)
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removeNumbers)
# consider this factor
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removePunc
tuation)
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removeWords,
stopwords("english"))
corpus <- tm_map(corpus, FUN=removeWords,
delete.word)
save(corpus, file="sample_corpus.RData")
# Define uni/bi/tri-grams
NgramTokenizer1 <- function(x) NgramTokenizer
(x, Weka_control(min = 1, max = 1)),
NgramTokenizer2 <- function(x) NgramTokenizer(x,
Weka_control(min = 2, max = 2)), Ngram
Tokenizer3 <- function(x) NgramTokenizer(x,
Weka_control(min = 3, max = 3))
# Run analysis
ng1 <- TermDocumentMatrix(corpus, control=list
(tokenize=NgramTokenizer1))
ng2 <- TermDocumentMatrix(corpus, control=list
(tokenize=NgramTokenizer2))
ng3 <- TermDocumentMatrix(corpus, control=list
(tokenize=NgramTokenizer3))
# Plot bigramms histogramm
w <- findFreqTerms(ng2, lowfreq = 10)
wf <- rowSums(as.matrix(ng2[w,]))
df <- data.frame(word=names(wf), frequency=wf,
row.names = NULL)
ggplot(df[1:15,], aes(x=reorder(word, frequency),
y=frequency)) +
geom_bar(stat = "identity") + coord_flip() +
xlab("2-gram words") + ylab("Frequency in the
sample") +
ggtitle('Most Common 2-Grams')
```

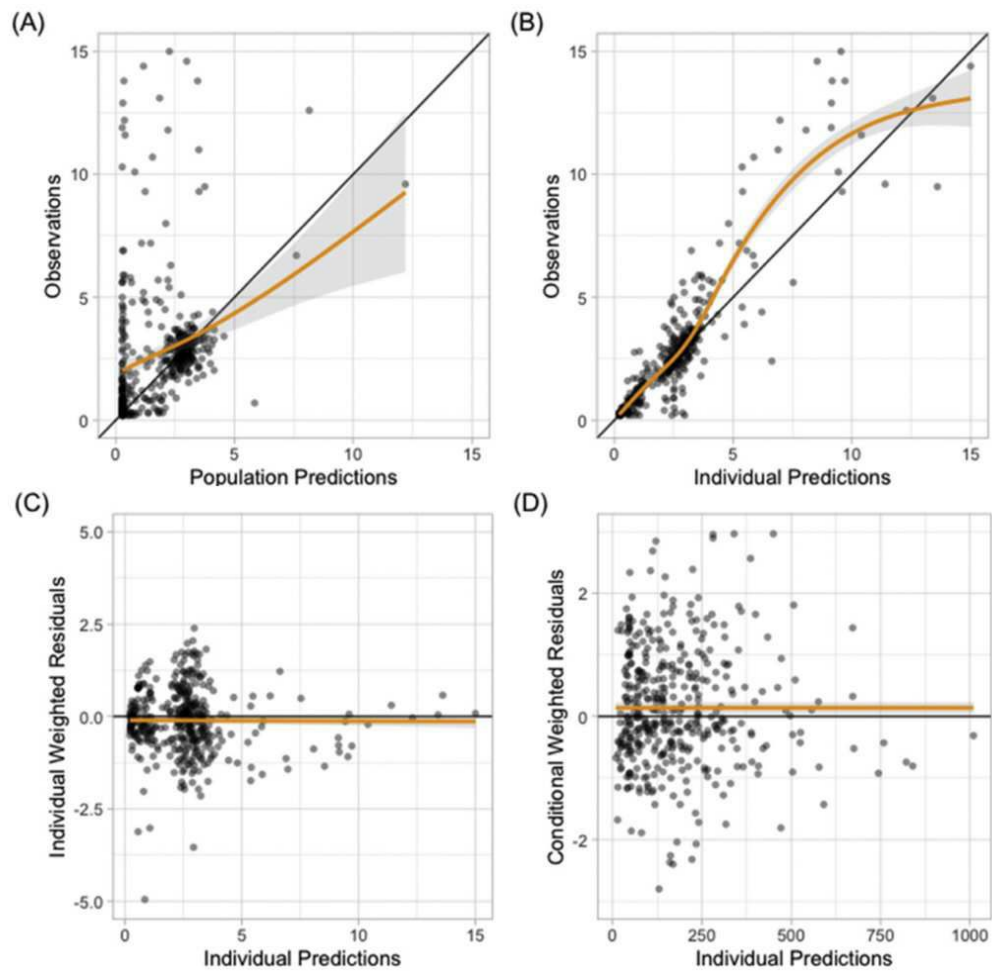
도면3



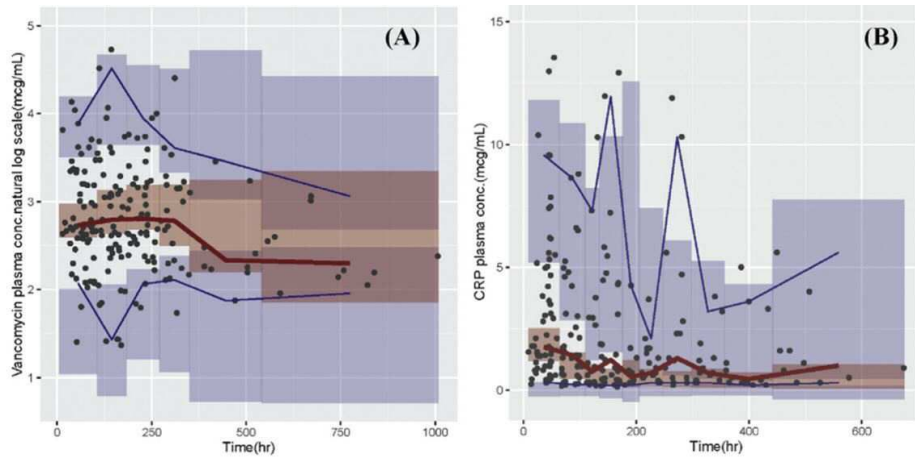
도면4



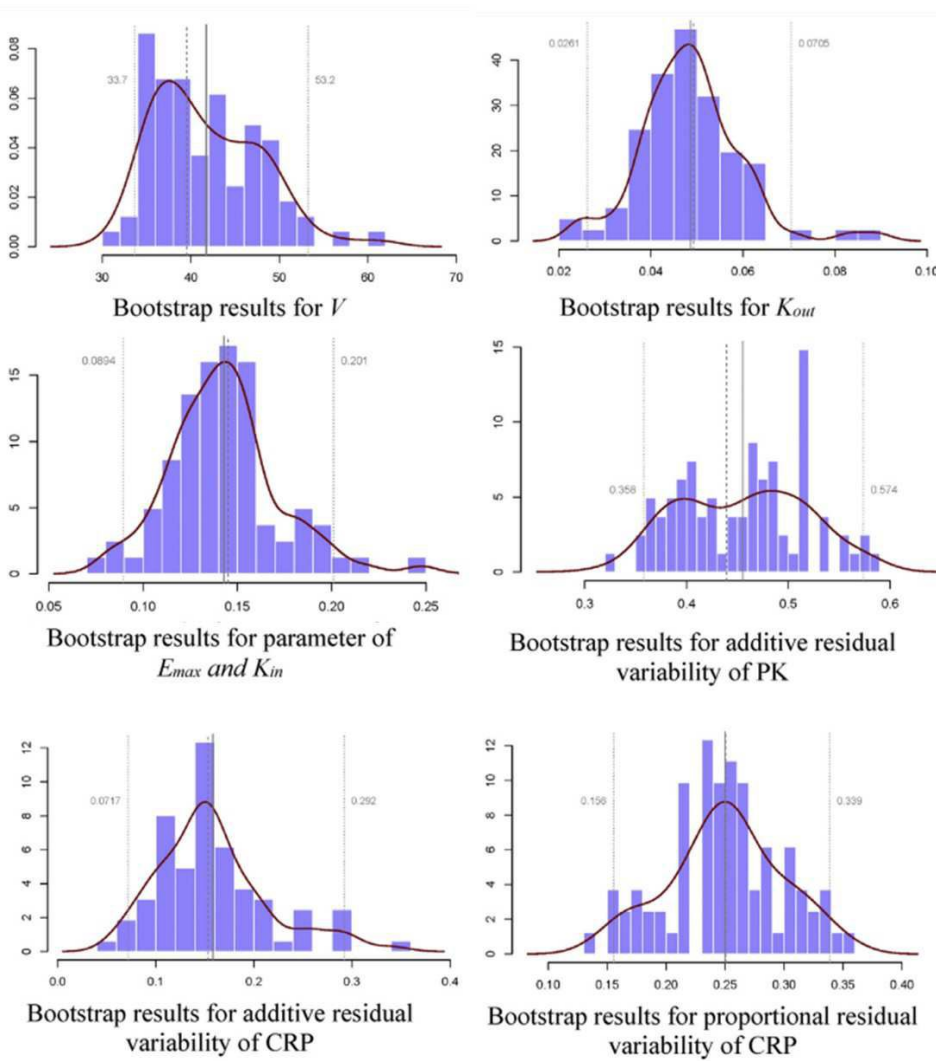
도면5



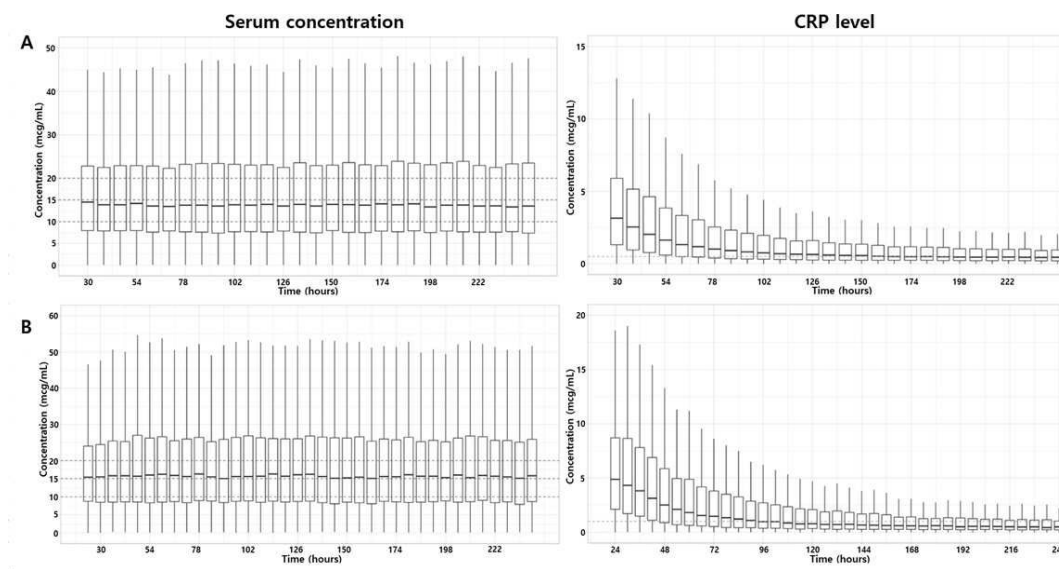
도면6



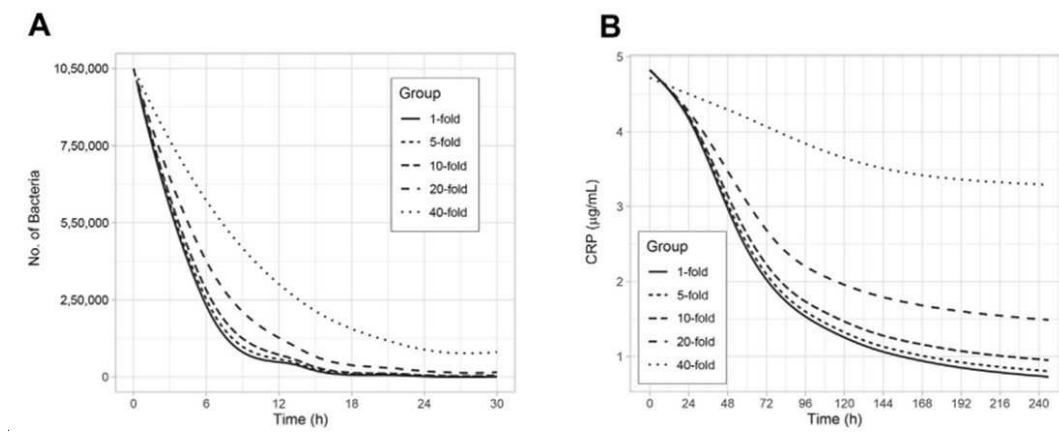
도면7



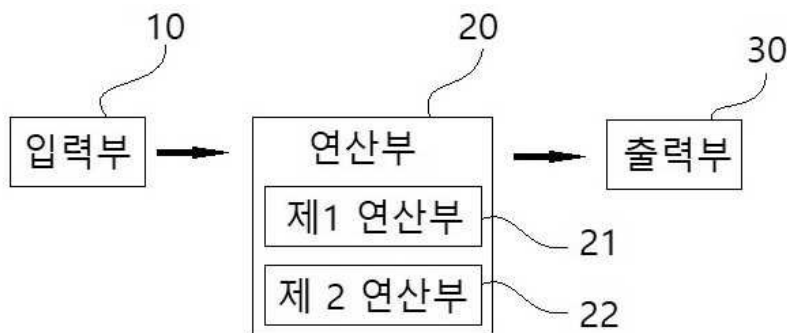
도면8



도면9



도면10



도면11

